

FAT INFUSION PREPARATION FOR DIABETIC USE

Patent Number: JP8198749
Publication date: 1996-08-06
Inventor(s): IKEDA AKIRA;; INUI KENICHI;; KUNIBA YUKIFUMI
Applicant(s): MORISHITA ROUSSEL KK
Requested Patent: ☐ JP8198749
Application Number: JP19950031561 19950127
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K31/23; A61K9/107
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a fat infusion preparation containing α -linolenic acid in high concentrations, thus hopeful of excellent effects of preventing diabetic complications and improving nutrient status in conducting a high-calorie infusion therapy or low-fat transintestinal trophotherapy.

CONSTITUTION: This fat infusion preparation contains, as active ingredient, a kind of oil-and-fat with the weight ratio of the constituent α -linolenic acid to linoleic acid at 2.5-7.0 on a free acid basis. It is preferable that this infusion preparation contain, as active ingredient, 5-30w/v% of a kind of oil-and-fat containing at least purified perilla oil.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-198749

(43) 公開日 平成8年(1996)8月6日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/23
9/107

識別記号

ADD

庁内整理番号

J

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-31561

(22) 出願日 平成7年(1995)1月27日

(71) 出願人 000191766

森下ルセル株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

(72) 発明者 池田 明良

滋賀県大津市国分2丁目305番地15号

(72) 発明者 乾 賢一

滋賀県栗太郡栗東町大字蜂屋459番地6号

(72) 発明者 國場 幸史

滋賀県守山市金森町650番地2号

(54) 【発明の名称】 糖尿病患者用脂肪輸液剤

(57) 【要約】

【構成】 本発明は、油脂の構成脂肪酸であるリノール酸と α -リノレン酸について、遊離酸として計算したリノール酸に対する α -リノレン酸の重量比が2.5~7.0である油脂を有効成分として含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤であり、その好ましい実施態様としては、前記有効成分として、少なくとも精製エゴマ油を含んでなる油脂を、脂肪輸液剤中に5~30w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤が挙げられる。

【効果】 本発明は、 α -リノレン酸を高濃度含有する脂肪輸液剤であるため、高カロリー輸液療法あるいは低脂肪経腸栄養療法を施行時において糖尿病の合併症の予防および栄養状態の改善に対し優れた効果を期待することができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 油脂の構成脂肪酸であるリノール酸と α -リノレン酸について、遊離酸として計算したリノール酸に対する α -リノレン酸の重量比が2.5~7.0である油脂を有効成分として含有することを特徴とする糖尿病患者用脂肪輸液剤。

【請求項2】 前記有効成分として、少なくとも精製エゴマ油を含んでなる油脂を、脂肪輸液剤中に5~30w/v%含有する請求項1記載の糖尿病患者用脂肪輸液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な糖尿病患者用の静注用脂肪輸液剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 糖尿病時には糖の利用性が低下するため、エネルギー源として脂肪の適用が考えられる。従来、経静脈栄養において必須脂肪酸およびエネルギー補給にはn-6系必須脂肪酸であるリノール酸を多量に含有する植物油が用いられている。前記植物油のひとつとしてダイズ油乳剤が挙げられるが、その主な構成脂肪酸であるリノール酸のエネルギー産生効率に比べ、 α -リノレン酸のそれは明らかに高いことが知られている。ところが、 α -リノレン酸を主成分とする脂肪輸液剤は未だ広く利用されるに至っていない。

【0003】 他方、糖尿病においては血管障害が多発し、その発症および進展に血栓形成が重要な因子となっている。トロンボキサン A_2 は強力な血小板凝集作用および血管収縮作用を有しており、トロンボキサン A_2 産生が亢進した状態になれば血栓が形成されやすくなる。糖尿病ではアラキドン酸からのトロンボキサン A_2 産生が亢進しており、アラキドン酸の前駆体であるリノール酸を多量に含む油脂の投与には疑問がもたれる。一方、n-3系脂肪酸である α -リノレン酸はリノール酸代謝に拮抗しアラキドン酸の生成を抑制するのみでなく、アラキドン酸からのエイコサノイドの産生も抑制することが知られている。

【0004】 これまでn-3系脂肪酸の糖尿病に対する効果は、主に魚油あるいは魚油濃縮物を経口投与して検討されている。糖利用能を上昇させるとの報告 (Popp-Snijders C. et al. Diab. Res., 4, 141-147, 1987, Storlien, L.H. et al. Science, 237, 885-887, 1987) がある一方、耐糖能を悪化させるとの報告 (Kasim S.E. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 1-5, 1988, Borkman M. et al. Diabetes, 38, 1314-1319, 1989, Friday K.E. et al. Diabetes Care, 12, 276-281, 1989) もあり、一定の見解が得られていない。これは魚油にはn-3系脂肪酸とともに飽和およびモノ不飽和脂肪酸も多く含まれることが、効果の判定をあいまいにしていると考えられる。一方、純粋なエイコサペンタエ

2

ン酸を経口投与した場合には、耐糖能の悪化を認めない (角 誠二郎ほか, Ther. Res., 13, 358-367, 1992) ことや、ドコサヘキサエン酸のエマルジョンは血糖値を低下させる (Hamazaki, T. et al. Ann. N. Y. Acad. Sci., 683, 207-212, 1993) などの報告がある。また特開昭60-248610号公報によれば、n-3系多価不飽和脂肪酸を含む油脂、例えば魚油またはそのエステルの経口投与は、糖尿病時の赤血球膜流動性を増し合併症の予防あるいは治療に有効である旨が記載されているが、栄養改善については確認されていない。

【0005】 また脂肪分中の α -リノレン酸エチルエステルあるいはトリグリセリド含量を10~50%とした脂肪輸液剤 (特公平4-21645号公報) や α -リノレン酸含有精製植物油 (シソ油、エゴマ油あるいはアマニ油) と大豆油を重量比で1:4~4:1に混合した脂肪輸液剤 (特開平4-342534号公報)、精製エゴマ油を素材とした脂肪輸液 (特開平5-39217号公報) が提案されている。しかし、これらの脂肪輸液剤の糖尿病時の効果については確認されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 従来のリノール酸含量の多い脂肪輸液および α -リノレン酸含有精製植物油を配合した脂肪輸液剤はいずれも栄養補給を主たる目的としたものである。また特公平4-21645号公報によれば α -リノレン酸を高濃度に含む脂肪輸液剤は抗血栓性製剤としても有用であると示されているが、糖尿病時における栄養補給、脂肪酸代謝の異常およびエイコサノイド産生異常の改善については検討されていない。

【0007】 従って本発明は、糖尿病時における脂肪酸代謝の異常および病態を生理的代謝を介して改善し、また必須脂肪酸を補給しつつエネルギー素材として良好な糖尿病患者用の脂肪輸液剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは糖尿病における脂肪酸代謝の変動および病態像の軽減について研究を重ねた結果、 α -リノレン酸を高濃度含有する脂肪輸液が糖尿病時の脂肪酸代謝の改善を介してエイコサノイド産生を良好に保ち、栄養状態を良好にせしめること、またその効果は油脂成分として α -リノレン酸を多く含有する精製エゴマ油でなければ発現しないことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0009】 すなわち、本発明は油脂の構成脂肪酸であるリノール酸と α -リノレン酸について、遊離酸として計算したリノール酸に対する α -リノレン酸の重量比が2.5~7.0である油脂を有効成分として含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤であり、その好ましい実施態様としては、前記有効成分として、少なくとも精製エゴマ油を含んでなる油脂を、脂肪輸液剤中に5~30w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤が挙げられる。

【0010】 本発明の糖尿病用脂肪輸液剤に配合する油

脂としては、精製エゴマ油および精製エゴマ油と各種の植物油を公知の方法で精製した精製植物油を混合したものが挙げられる。前記油脂は、その構成脂肪酸として、リノール酸含量に対する α -リノレン酸含量の遊離酸として計算された重量比が1:2.5~1:7.0、好ましくは1:3.5~1:5.5、より好ましくは1:4.0~1:5.0になるよう調製して配合することができる。なお、前記精製エゴマ油としては、精製エゴマ油を加水分解反応に付して脂肪酸を遊離せしめた場合に、遊離酸として計算された α -リノレン酸の全遊離酸中に占める割合が51~70重量%であるものが好適に使用できる。

【0011】また、本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤には、従来より用いられている卵黄レシチンや水添大豆レシチン等の乳化剤、グリセリン、トコフェロール、また必要に応じて安定剤や等張化剤等の添加剤を加えることができる。本発明の脂肪輸液剤に配合される精製エゴマ油は、天然エゴマ油から得られる原油を脱ガム、脱酸、脱色、脱臭、脱口ウおよび活性炭処理工程からなるスチーム精製法により精製されたものを用いるとよい。前記精製は、天然のエゴマ油に含まれる人体に対して毒性を示す成分を除去するために行われるものである。さらに、前記精製エゴマ油は、トコフェロール含有量が31~200mg/100gになるようにトコフェロールを添加したものが好適に使用できる。前記トコフェロール含有量の調製は、精製エゴマ油の経時的な安定性を高めるために行われ、更に脂肪輸液剤として投与された精製エゴマ油から生じる過酸化物を低減させるために行われるものである。

【0012】本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤は、製造される脂肪輸液剤100容量部に対し精製エゴマ油をはじめとする植物油を5~30重量%、好ましくは10~20重量%含有させ、精製卵黄レシチンまたは水添ダイズレシチン1~2重量%、グリセリン1.5~3重量%を配合して公知の脂肪輸液剤の製造法により製造することができる。

【0013】

【実施例】

実施例1

精製エゴマ油100g (α -リノレン酸55.6g、リノール酸12.0g含有、リノール酸に対する α -リノレン酸の重量比(比率)4.6)に卵黄レシチン6.0g、グリセリン12.5gを加え、加温しながら激しく攪拌して溶解後、適当量の注射用蒸留水を加えてホモジナイザーで攪拌し、粗乳化液を調整した。この粗乳化液をさらにマイクロフルイダイザーM-110Y型(マイクロフルイダイザー社製)により高圧乳化させた後、注射用蒸留水を加えて全量を500mlとした。ここに得られた輸液をプラスチック製バックに充填、窒素置換後密栓した。これを高圧蒸気滅菌することにより、精製エ

ゴマ油を20w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤を調製した。

【0014】実施例2

精製エゴマ油125g (α -リノレン酸69.5g、リノール酸15.0g含有、リノール酸と α -リノレン酸の重量比1:4.6)に卵黄レシチン6.0g、グリセリン12.5gを加え、実施例1と同様の操作にて精製エゴマ油を25w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤を調製した。

【0015】実施例3

精製エゴマ油150g (α -リノレン酸83.4g、リノール酸18.0g含有、リノール酸と α -リノレン酸の重量比1:4.6)に精製水添ダイズレシチン6.0g、グリセリン12.5gを加え、実施例1と同様の操作にて精製エゴマ油を30w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤を調製した。

【0016】実施例4

精製エゴマ油100g (α -リノレン酸55.6g、リノール酸12.0g含有、リノール酸と α -リノレン酸の重量比1:4.6)に卵黄レシチン12.0g、グリセリン25.0gを加え、実施例1と同様の操作にて全量1000ml中に精製エゴマ油を10w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤を調製した。

【0017】実施例5

精製エゴマ油97gと精製ダイズ油3gを配合した油脂(α -リノレン酸54.2g、リノール酸13.1g含有、リノール酸と α -リノレン酸の重量比1:4.1)に卵黄レシチン12.0g、グリセリン25.0gを加え、実施例1と同様の操作にて全量1000ml中に油脂を10w/v%含有する糖尿病患者用脂肪輸液剤を調製した。

【0018】試験例

6週齢のSD系雄性ラットを用い糖尿病モデル(ストレプトゾトシンにより誘発したモデル)を作製し、1週間後に中心静脈にカテーテルを留置した後、脂肪輸液剤と等エネルギー量のブドウ糖液(対照1)、ダイズ油(油脂100g中 α -リノレン酸7.3g、リノール酸50.2g、比率0.1)を主成分とした脂肪輸液剤(対照2)及び実施例1の脂肪輸液をそれぞれ投与した。なお、各試験群のラットの匹数は8~9匹とし、被検液投与期間中は無脂肪食で飼育した。また参考のため健常ラット(6匹)および糖尿病ラット(7匹)の自由摂餌群を設けた。被検液を7日間投与した後、栄養効果、血清リン脂質脂肪酸組成、血小板トロンボキサンA₂産生量を測定した。

【0019】表1および表2に示したごとく、体重増加量及び累積窒素出納は本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤において従来の脂肪輸液剤(対照2)に比較し明らかに高い値を示した。また表3に示したごとく、肝および腎機能指標に異常はみられなかった。すなわち、本発明の

脂肪輸液剤は糖尿病時の栄養状態を良好に維持することが明らかになった。 * 【表2】

【0020】

【表1】

体重変化量		
試験群	匹数	体重増加量 (g)
対照1	(9)	-8.3 ± 3.2
対照2	(9)	-4.1 ± 4.5
実施例	(8)	1.6 ± 4.2

平均値±標準誤差

【0021】

10

窒素出納		
試験群	匹数	窒素出納 (mgN/day)
対照1	(9)	+85.0 ± 26.6
対照2	(9)	+68.9 ± 21.7
実施例	(8)	+183.7 ± 32.8 * #

平均値±標準誤差

* : 対照1に対し有意差あり

: 対照2に対し有意差あり

【0022】

* 【表3】

血漿中肝および腎機能指標

試験群	匹数	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	尿素窒素 (mg/100ml)	クレアチニン (mg/100ml)
対照1	(9)	110.4 ± 6.2	31.6 ± 2.0	25.1 ± 2.3	0.407 ± 0.024
対照2	(9)	102.2 ± 4.9	33.6 ± 2.3	23.5 ± 1.8	0.433 ± 0.007
実施例	(8)	98.6 ± 6.1	30.8 ± 2.3	21.2 ± 1.9	0.380 ± 0.017 #
健 常	(6)	95.8 ± 7.4	38.7 ± 2.4	13.6 ± 0.7	0.453 ± 0.006
糖尿病	(7)	107.3 ± 12.2	71.8 ± 5.0	20.7 ± 1.7	0.511 ± 0.019

平均値±標準誤差 # : 対照2に対し有意差あり

【0023】表4に示したごとく、血漿インスリン濃度は本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤において従来の脂肪輸液剤（対照2）に比較し高い値を示した。

【0024】

【表4】

血漿インスリン		
試験群	匹数	インスリン (μU/ml)
対照1	(9)	11.3 ± 1.9
対照2	(9)	9.9 ± 2.1
実施例	(8)	14.5 ± 2.6
健 常	(6)	26.5 ± 1.3
糖尿病	(7)	8.2 ± 0.6 §

平均値±標準誤差

§ : 健常に対し有意差あり

【0025】表5および表6に示したごとく、本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤は血清リン脂質のアラキドン酸を低下させ、エイコサペンタエン酸を上昇させるとともに血小板トロンボキサンA₂ 産生量を低下させた。すなわち、本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤は、糖尿病時の脂肪酸代謝及びエイコサノイド産生を改善することが明らかとなった。

【0026】

【表5】

血清リン脂質脂肪酸組成

試験群	匹数	アラキドン酸	エイコサヘンタエン酸	エイコサヘンタエン酸 /アラキドン酸比
		(%)	(%)	
対照1	(9)	13.2 ± 1.0	0.9 ± 0.1	0.07 ± 0.01
対照2	(9)	12.5 ± 0.9	0.7 ± 0.1	0.06 ± 0.01
実施例	(8)	9.3 ± 0.3 *	2.3 ± 0.3 * #	0.25 ± 0.03 * #

平均値±標準誤差。

*: 対照1に対し有意差あり、#: 対照2に対し有意差あり

【0027】

【表6】

トロンボキサンA₂産生量

試験群	匹数	トロンボキサンA ₂ (ng/ml)
対照1	(9)	2217.8 ± 411.1
対照2	(9)	1184.4 ± 157.4
実施例	(8)	806.3 ± 123.2 *
健 常	(6)	633.3 ± 104.3
糖尿病	(7)	1217.1 ± 142.5 §

トロンボキサンA₂はトロンボキサンB₂として測定した
平均値±標準誤差

*: 対照1に対し有意差あり

§: 健常に対し有意差あり

【0028】

【作用】本発明の糖尿病患者用脂肪輸液剤は、糖尿病における生理的代謝を介して血栓性合併症を改善しうる。また病態時の栄養状態を改善する作用を有する。この効果は、従来のリノール酸の多い脂肪輸液剤、あるいはリノール酸含有量の多い油脂と混合した脂肪輸液剤では認められず、α-リノレン酸含有量の多い脂肪輸液剤でのみ認められる。

20 【0029】

【発明の効果】本発明は、α-リノレン酸を高濃度含有する脂肪輸液剤であるため、高カロリー輸液療法あるいは低脂肪経腸栄養療法を施行時において糖尿病の合併症の予防および栄養状態の改善に対し優れた効果を期待することができる。